

# 影像组学在肝癌合并门静脉癌栓中的研究进展

王天涛<sup>1</sup> 王志鑫<sup>2\*</sup>

1 青海大学研究生院 2 青海大学附属医院肝胆胰外科

DOI:10.12238/bmtr.v6i5.10097

**[摘要]** 原发性肝癌是一种常见的恶性肿瘤,其中门静脉癌栓(portal vein tumor thrombus,PVTT)是晚期原发性肝癌常见的并发症之一,也是提示肝癌治疗预后差的因素之一。肝癌患者一旦出现PVTT,病情发展迅速,短时间内即可发生肝内外转移、门静脉高压、黄疸、腹水等一系列严重的症状。随着医学影像的数字化及信息量的快速增长,传统定性的医学图像分析方法已无法满足日益增长的需求和不断提高的要求。影像组学(Radiomics)是一种被誉为可以突破和革新传统影像图像处理和数据分析方法,它作为一种新兴技术,可从图像中提取人类肉眼难以观察及分辨的大量参数,并通过多种算法将图像数据转化为高维和可挖掘的数据,故能对疾病的异质性进行全面量化分析。本文就影像组学在原发性肝细胞癌合并PVTT中的研究进展作一综述。

**[关键词]** 原发性肝癌; 门静脉癌栓; 影像组学

**中图分类号:** R575.2 **文献标识码:** A

## Imaging Histology in Hepatocellular Carcinoma Combined with Portal Vein Thrombosis

Tiantao Wang<sup>1</sup> Zhixin Wang<sup>2\*</sup>

1 Graduate School of Qinghai University

2 Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, The Affiliated Hospital of Qinghai University

**[Abstract]** Primary liver cancer is a common malignant tumor, and portal vein tumor thrombus (PVTT) is one of the common complications in advanced primary liver cancer and is also one of the factors indicating poor prognosis in liver cancer treatment. Once PVTT occurs in liver cancer patients, the disease progresses rapidly, and serious symptoms such as liver and extrahepatic metastasis, portal hypertension, jaundice, ascites, etc. can occur within a short period of time. With the digitalization of medical imaging and the rapid growth of information volume, the traditional qualitative medical image analysis method can no longer meet the increasing demand and constantly improving requirements. Radiomics, a highly praised method that can break through and revolutionize traditional image processing and data analysis, can extract a large number of parameters that are difficult for the human eye to observe and distinguish from images, and convert image data into high-dimensional and mineable data through various algorithms, thus enabling comprehensive quantitative analysis of disease heterogeneity. This review summarizes the research progress of radiomics in primary hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus.

**[Key words]** Primary liver cancer; portal vein cancer thrombus; imaging-based molecular profiling

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma,HCC)是最常见的消化系统恶性肿瘤,全球发病率位于恶性肿瘤第6,死亡率位于第2,其中中国几乎占了一半,严重危害我国人民的健康<sup>[1]</sup>。原发性肝细胞癌(以下简称“肝癌”)具有极强的侵袭转移能力,在其发生和发展的过程中易侵犯门静脉而形成门静脉癌栓(portal vein tumor thrombus,PVTT)<sup>[2]</sup>。影像组学技术的存在为PVTT诊疗及预后评估上提供新的参考和思路。笔者综合国内外最新文献,围绕PVTT的影像组学和治疗研究进展作一综述。

### 1 影像组学概述与流程

影像组学自2012年由Lambin等<sup>[3]</sup>首次提出后便迅速发展,最近几年逐渐在临床实践中得到广泛探索、研究及应用。影像组学<sup>[4]</sup>融合了大数据技术和医学影像辅助诊断技术,通过提取肿瘤影像数据中的定量信息,以反映组织的潜在病理及生理学特征,并结合临床资料构建模型,用于全身各种良恶性肿瘤的非侵入性诊断、疗效监测及预后评估等,并进一步指导临床选择治疗方案。对其概念进行了完善,并提出了影像组学研究的基本步

骤,包括图像采集与分割:开展影像组学的第一步是图像采集。增强CT、MRI和超声是常见的图像采集方法。通过影像学方法采集临床图像后进行图像分割。图像分割指研究者对经过筛选后的影像图像进行感兴趣区(ROI)勾画。它依赖于大量的医学图像以及相应的临床数据来进行。ROI分割是开展影像组学的基础步骤,分为手动、半自动以及自动3种分割方法<sup>[5]</sup>。病灶特征提取与筛选:影像组学特征可以大致分为5大类:直方图特征、纹理特征、基于模型的特征、基于变换的特征以及形状特征。对特征进行分类并熟悉有利于开展图像特征的提取与选择。常用的特征选择方法包括相关性分析、信息增益、主成分分析等<sup>[6]</sup>。同时,由于从图像中提取出来的许多特征较为冗余,若直接将其应用建模会导致过度拟合,所以需要根据实际需求对大量的特征候选项进行移除或变换,这个过程称之为降维<sup>[7]</sup>。建模及模型验证:在影像组学分析中,单因素分析往往不能得到可靠的结果,通常需要通过ML算法,利用多变量模式来建立分类或预测模型,以测得目标变量<sup>[8]</sup>。在对预测模型的性能进行评估时,可以采用ROC曲线和曲线下面积(AUC)、预测模型的准确性、敏感度、特异度、阳性预测值和阴性预测值等方式<sup>[9]</sup>。尽管影像组学的各个流程仍然存在着一些缺陷,但目前已有越来越多的研究者投身其中,不断提出更多更新的解决方案。

## 2 PVTI的治疗进展

### 2.1 PVTI的外科治疗进展

东西方对手术治疗PVTI的争议较大<sup>[10]</sup>。欧洲肝脏研究学会(EASL)肝癌诊疗指南<sup>[11]</sup>将PVTI归为进展期肝癌即肝癌巴塞罗那分期(BCLC)C期,推荐索拉非尼或仑伐替尼为一线治疗;2021年版美国国家综合癌症网络(NCCN)指南<sup>[12]</sup>将PVTI归为T4期(AJCC第八版肿瘤分期),认为手术治疗仍存争议,推荐局部或系统治疗、优选阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗联合免疫:日本肝脏学会(JSH)<sup>[13]</sup>也将PVTI归为进展期肝癌,不同之处在于:若PVTI未进展超过门静脉一级分支,应首选手术治疗;《中国原发性肝癌诊疗规范(2019年版)》:将血管侵犯归为中国肝癌分期(CNLC)IIIa期,II型病人首选手术治疗。与JSH指南相比,《中国原发性肝癌诊疗规范(2019年版)》<sup>[14]</sup>认为门静脉主干癌栓并非手术的绝对禁忌证。在1990年就有学者报告手术治疗PVTI的病例!<sup>[15]</sup>。基于我国PVTI的高发率,2013年吴孟超院士、程树群等建立了中国首个专门治疗肝癌合并PVTI的多学科中心。为了进一步加强PVTI规范化诊治,2019年中国医师协会肝癌专业委员会又发布《肝细胞癌合并门静脉癌栓多学科诊治中国专家共识(2018版)》<sup>[16]</sup>1:原发灶可切除的I、II型病人首选手术治疗亚型病人根据情况选择手术或肝动脉化疗栓塞(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)、放疗来降期治疗;原发灶不可切除I、II、III型病人首选放疗+TACE, W型可选择放疗或系统治疗。此外,2020年美国大学综合癌症中心首次证实了手术和肝移植治疗PVTI的作用,认为其疗效优于其他治疗<sup>[17]</sup>。新理念、新技术、新药物推动着PVTI外科治疗的发展。

### 2.2 PVTI不可切除的治疗进展

目前关于肝癌合并门静脉癌栓的最佳治疗方案仍存在争议,欧美国家倡导巴塞罗那分期唯一推荐的方式即以Sorafenib为主的靶向治疗,而亚太地区国家倡导以多种方式联合治疗为主。近年来,随着其他靶向药物、免疫治疗和放射治疗的快速发展,不同方式联合治疗已经成为一种趋势。TACE主要是经过皮肤将导管送至预先选好的肿瘤供血血管,随后通过导管向肿瘤所在位置注入抗癌药物并阻断其血液供应的技术<sup>[18]</sup>。最新版亚太临床实践指南指出目前亚太地区对于合并大血管侵犯(尚无肝外转移)的Child-Pugh A级和B级患者推荐系统治疗或TACE<sup>[19]</sup>。我国于2018年发布的《HCC合并PVTI的专家诊疗共识》对于不可手术的Child-Pugh A级且伴有PVTI的肝癌患者,根据程氏分型推荐I~III型患者使用放射治疗结合TACE,推荐I型患者应用放射治疗结合系统化学治疗或两者各自单独应用。另外,对于TACE治疗HCC合并PVTI患者疗效和安全性的研究也越来越多,研究表明,与姑息治疗相比,TACE安全性较好且总生存期更长。

### 2.3 影像组学对于PVTI的疗效预测和预后评估

刘颖等<sup>[20]</sup>回顾性搜集151例行TACE治疗的HCC患者,术前均行增强CT检查。将患者的增强CT动脉期及门静脉期图像导入3DSlicer软件勾画ROI,利用Pyradiomics包提取每个ROI的影像组学特征,采用LASSO算法筛选出1178个影像组学特征用于构建预测模型,构建了动脉期预测模型。利用一致性指数(C指数)评估每个模型及组合模型对术后总生存期(overall survival, OS)的预测性能,模型预测性能及稳定性较好,作为最终的影像组学模型。再采用COX多因素模型分析临床相关预测因素,显示ALBI分级和BCLC分期是影响OS的独立预测因素,由此构建临床预测模型。综合临床预测因素与影像组学特征构建联合模型,同样经过C指数评估,联合模型预测性能较单独影像组学模型及临床模型都有所提高。该研究表明,基于增强CT的临床-影像组学联合模型可预测TACE术后生存期,可以在TACE术前将患者分为低危组和高危组,低危组患者的术后生存期明显高于高危组,即更能从TACE术中获益。Kim等<sup>[21]</sup>、Meng等<sup>[22]</sup>及Li等<sup>[23]</sup>的研究基于比对增强CT的影像组学模型,可预测TACE治疗HCC患者总生存率,在总生存率较低的高危人群中,TACE的疗效较差,有必要为该人群制定替代治疗方案。影像组学的模型预测结果还可以整合到诊疗方式的选择中。Chen等<sup>[24]</sup>分析了术前平扫和动脉期CT图像中病灶及病灶周围区域的影像组学特征,发现肿瘤+瘤周影像组学模型对预测中期PVTI患者初次肝动脉灌注化疗栓塞术后的客观缓解准确性最高,并且结合临床、传统影像危险因素后,该模型能进一步提高诊断准确性,在内、外部验证集中AUC分别达到0.94和0.90。该研究结果有助于术前选择出可能从TACE治疗中获益的患者。Jin等<sup>[25]</sup>通过分析三中心TACE患者队列,发现基于术前增强CT图像的影像组学模型有助于预测初次TACE后肝外播散和血管侵犯,从而帮助发现不适合TACE治疗的初治患者。早期HCC的首选治疗方法是手术切除,然而术后复发仍旧是造成不良预后的重要因素,因此高复发风险的患者可能需要额外的

辅助治疗<sup>[26,27]</sup>。Li等<sup>[28]</sup>分析了行手术切除治疗的329例HCC患者的随访数据,发现基于增强CT图像的影像组学模型可以对患者的复发风险进行分层,模型预测高风险组与低风险组的复发概率差异有统计学意义。结合影像组学预测风险和术后病理肿瘤微血管侵犯情况建立的预测模型,可以进一步提高对早期复发与晚期复发的预测准确性(C-index=0.727)。Gao等<sup>[29]</sup>使用增强MRI图像和患者早期复发情况(≤2年)训练深度卷积神经网络,并将网络的全连接层输出作为深度学习特征,与影像组学特征结合,建立融合预测模型。该模型在预测HCC早期复发的任务中AUC能达到0.840,优于单用影像组学模型(AUC=0.780)和单用深度学习模型(AUC=0.813)。

### 3 展望

影像组学在PVTT的诊疗和预后评估中具有广阔的前景,包括诊断鉴别、病理分级、预后预测以及疗效评估等。尽管影像组学在PVTT诊断、治疗与预后方面凸显出重要价值,但其临床应用仍存在诸多问题。一方面,目前的影像组学研究多关注模型的性能好坏,而忽视了对研究设计及结果分析的质量控制,且几乎所有的研究都是回顾性研究,且样本量少,缺乏外部多中心验证,导致大多数已发表的研究可能存在系统误差;另一方面,目前的研究缺乏对影像组学特征和影像组学模型的生物学可解释性分析;其次,以牺牲生物学可解释性换取的性能提升,缺乏多中心或前瞻性的外部验证,难以保证模型的泛化性,最后,AI计算算法需要专门的软件包,导致医疗成本增加。工作流程包括成像采集、分割、特征提取、分析和建模,使其复杂多样,进一步限制了其临床应用;且尽管影像组学和AI已经被证明于PVTT的临床应用有效,但其潜在的应用机制并不清楚,对此,我们提出一些改善策略来应对这些挑战:第一,要实现影像组学的标准化。基于影像组学的分析所涉及的每个步骤都改进。第二,建立和推广成像和临床数据采集协议,进行多中心外部验证。第三,联合影像科医生、临床医生、肿瘤学家、统计学家和数据科学家,开发集成模型以推进临床应用,推动临床转化。<sup>[30]</sup>

综上所述,目前研究中构建的基于CT平扫或增强扫描、MRI多参数扫描或增强扫描的影像组学模型多种多样,经评估,大多数模型预测TACE疗效都有较高敏感度和特异度,可在术前预测PVTT患者对TACE不同的治疗效果,进行治疗方案的个体化指导,进而提高患者的生存率。因此,影像组学应用于PVTT患者疗效的预测有巨大的临床价值,同时也还需要进一步研究。

### [参考文献]

- [1] Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods[J]. *Int J Cancer*, 2019, 144(8): 1941–1953.
- [2] Lu XY, Xi T, Lau WY, et al. Pathobiological features of small hepatocellular carcinoma: correlation between tumor size and biological behavior[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2011, 137(4): 567–575.

[3] Lambin P, Rios-Velazquez E, Leijenaar R, et al. Radiomics: Extracting more information from medical images using advanced feature analysis[J]. *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)*, 2012, 48(4): 441–446.

[4] 隋赫, 莫展豪, 孙旭, 等. 影像组学的图像分析及模型构建[J]. *中国医疗设备*, 2019, 34(4): 25–28, 37.

[5] Liu ZY, Wang S, Dong D, et al. The applications of radiomics in precision diagnosis and treatment of oncology: opportunities and challenges[J]. *Theranostics*, 2019, 9(5): 1303–22.

[6] Zhu M, Li SJ, Kuang Y, et al. Artificial intelligence in the radiomic analysis of glioblastomas: a review, taxonomy, and perspective[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 924245.

[7] Mayerhoefer ME, Materka A, Langs G, et al. Introduction to radiomics[J]. *J Nucl Med*, 2020, 61(4): 488–95.

[8] Castaldo A, De Lucia DR, Pontillo G, et al. State of the art in artificial intelligence and radiomics in hepatocellular carcinoma[J]. *Diagnostics*, 2021, 11(7): 1194.

[9] Filippidis D K, Velonakis G, Kelekis A, et al. The role of percutaneous ablation in the management of colorectal cancer liver metastatic disease[J]. *Diagnostics*, 2021, 11(2): 308.

[10] Ren S, Zhang JJ, Chen JY, et al. Evaluation of texture analysis for the differential diagnosis of mass-forming pancreatitis from pancreatic ductal adenocarcinoma on contrast-enhanced CT images[J]. *Front Oncol*, 2019, 9: 1171.

[11] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2018, 69(1): 182–236.

[12] National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology. Hepatobiliary Cancer. Version 2[S/OL]. 2021. <https://www.nccn.org/>.

[13] Kokudo N, Takemura N, Hasegawa K, et al. Clinical practice guidelines for hepatocellular carcinoma: The Japan Society of Hepatology 2017 (4th JSH–HCC guidelines) 2019 update[J]. *Hepatol Res*, 2019, 49(10): 1109–1113.

[14] 中华医学会数字医学分会, 中国医师协会肝癌专业委员会, 中国医师协会精准医学专业委员会, 等. 原发性肝癌三维可视化技术操作及诊疗规范(2020版)[J]. *中国实用外科杂志*, 2020, 40(9): 991–1011.

[15] Kumada K, Ozawa K, Okamoto R, et al. Hepatic resection for advanced hepatocellular carcinoma with removal of portal vein tumor thrombi[J]. *Surgery*, 1990, 108(5): 821–827.

[16] 中国医师协会肝癌专业委员会. 肝细胞癌合并门静脉癌栓多学科诊治中国专家共识(2018年版)[J]. *中国实用外科杂志*, 2019, 39(1): 46–52.

[17] Ryon EL, Kronenfeld JP, Lee RM, et al. Surgical management of hepatocellular carcinoma patients with portal vein

thrombosis: The United States safety net and academic center collaborative analysis[J]. J Surg Oncol, 2021, 123(2): 407-415.

[18] LIU P H, HUO T I, MIKSAD R A. Hepatocellular carcinoma with portal vein tumor involvement: best management strategies [J]. Semin Liver Dis, 2018, 38(3): 242-251.

[19] OMATA M, CHENG A L, KOKUDO N, et al. Asia-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: a 2017 update [J]. Hepatol Int, 2017, 11(4): 317-370.

[20] 刘颖, 魏小琴, 王芳, 等. 基于CT影像组学预测肝细胞癌TACE术后疗效[J]. 临床放射学杂志, 2023, 42(2): 311-316.

[21] Kim J, Choi S J, Lee S H, et al. Predicting survival using pretreatment CT for patients with hepatocellular carcinoma treated with transarterial chemoembolization: Comparison of models using radiomics [J]. American Journal of Roentgenology, 2018, 211(5): 1026-1034.

[22] Meng XP, Wang YC, Ju S H, et al. Radiomics analysis on multiphase contrast-enhanced CT: A survival prediction tool in patients with hepatocellular carcinoma undergoing transarterial chemoembolization [J]. Frontiers in Oncology, 2020, 10: 1196.

[23] Li L, Kan XF, Zhao YJ, et al. Radiomics Signature: A potential biomarker for the prediction of survival in Advanced Hepatocellular Carcinoma. International Journal of Medical Sciences, 2021, 18(11): 2276-2284.

[24] Chen M, Cao J, Hu J, et al. Clinical radiomic analysis for pretreatment prediction of objective response to first transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma [J].

Liver Cancer, 2021, 10(1): 38-51.

[25] Jin Z, Chen L, Zhong B, et al. Machine-Learning analysis of contrast-enhanced computed tomography radiomics predicts patients with hepatocellular carcinoma who are unsuitable for initial transarterial chemoembolization monotherapy: a multicenter study [J]. Transl Oncol, 2021, 14(4): 101034.

[26] Qi X, Liu L, Wang D, et al. Hepatic resection alone versus in combination with pre- and post-operative transarterial chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis [J]. Oncotarget, 2015, 6(34): 36838-36859.

[27] 龙颖琳, 许尔蛟, 郑荣琴. 融合成像技术在肝癌消融中的应用进展 [J]. 中华医学超声杂志(电子版), 2017, 14(01): 19-22.

[28] Li N, Wan X, Zhang H, et al. Tumor and peritumor radiomics analysis based on contrast-enhanced CT for predicting early and late recurrence of hepatocellular carcinoma after liver resection [J]. BMC Cancer, 2022, 22(1): 664.

[29] Gao W, Wang W, Song D, et al. A predictive model integrating deep and radiomics features based on gadobenate dimeglumine-enhanced MRI for postoperative early recurrence of hepatocellular carcinoma [J]. Radiol Med (Torino), 2022, 127(3): 259-271.

[30] 李嘉颖, 丁洪蕾, 张华妮, 等. 原发性肝癌DWI影像组学特征与中医证型的相关性研究 [J]. 中国中西医结合影像学杂志, 2022, 20(2): 146-50.

#### 作者简介:

王天涛(1996--), 男, 汉族, 河南省台前县人, 硕士研究生, 医师, 研究方向: 肝胆胰肿瘤。